



Trabajo Fin de Grado

Inteligencia Artificial aplicada en patología digital, análisis comparativo de lesiones tumorales neuroendocrinas bien diferenciados del tracto digestivo inferior

Artificial Intelligence applied in digital pathology, comparative analysis of well-differentiated neuroendocrine tumor lesions of the lower gastrointestinal tract

Autor

Jorge Juan Conesa Gállego

Directores

Dra. M^a Teresa Ramírez Gasca

Dr. Carlo Bruno Marta

Facultad de Medicina

2023-2024

ÍNDICE:

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
LISTADO DE ANGLICISMOS.....	5
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. INTELIGENCIA ARTIFICIAL:	6
1.1.1. Definición	6
1.1.2. Historia	7
1.1.3. Actualidad: aplicaciones de la Inteligencia Artificial en la sociedad.....	8
1.1.4. Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en la Medicina.....	9
1.1.5. Retos de la Inteligencia Artificial en la Medicina.....	11
1.1.6. Legislación de la Inteligencia Artificial en la Unión Europea	12
1.1.7. Aplicación de la Inteligencia Artificial en Anatomía Patológica.....	13
1.2. TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS DEL TRACTO DIGESTIVO INFERIOR:	17
1.2.1. Epidemiología:.....	17
1.2.2. Histología.....	18
1.2.3. Clasificación.....	19
1.2.4. Técnicas de conteo del Índice Proliferativo Ki-67	20
2. JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA	22
3. HIPÓTESIS	23
4. OBJETIVOS	23
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	23
5.2. ADQUISICIÓN DE CONOCIMIENTOS.....	23
5.3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	24
5.4. SELECCIÓN DE PACIENTES	24
5.5. DIGITALIZACIÓN DE IMÁGENES	26
5.6. ANÁLISIS DE IMAGEN.....	26
5.7. ASPECTOS ÉTICOS	27
6. RESULTADOS	28
6.1. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	28
6.2. CORRELACIÓN ESTADÍSTICA	28
7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES	33
9. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

La Inteligencia Artificial posee un enorme potencial que ya es aplicado en multitud de sectores de nuestra sociedad y la Medicina no debe ser una excepción. El sector sanitario no puede dejar escapar la ola de innovación tecnológica encabezada por estos algoritmos capaces de alcanzar una autonomía que hasta hace no mucho parecía imposible. En este estudio se trata de verificar esta tecnología para el correcto diagnóstico histológico de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior. Estos tumores se clasifican desde un punto de vista anatomo-patológico en diferentes grados en dependencia del Índice Proliferativo Ki-67 que presentan: <3% de proliferación (G1), entre 3% - 20% (G2) y >20% (G3); dicha evaluación supone un gran esfuerzo para los patólogos con los métodos habituales.

El objetivo principal del trabajo es validar el algoritmo uPath Ki-67 para determinar el índice proliferativo Ki-67 de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior. Este análisis se llevó a cabo estudiando todos los tumores de este tipo que habían sido examinados en los últimos 5 años por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. De esta forma, se compararon los diagnósticos emitidos por patólogos expertos en esta patología con los proporcionados por el algoritmo. Con estos resultados se realizó un análisis estadístico de correlación (Correlación de Pearson), que resultó con una alta concordancia (0,983) estadísticamente significativa entre ambas formas de conteo; validando de esta forma el algoritmo.

Así pues, se presenta un nuevo método de conteo del Índice Proliferativo Ki-67 para estos tumores que puede ayudar en la práctica clínica diaria. El algoritmo uPath Ki-67 proporciona unos diagnósticos precisos y de esta manera abre la puerta hacia la medicina personalizada con tratamientos dirigidos y con menores efectos secundarios.

Palabras clave: Inteligencia Artificial, Algoritmo, Índice Proliferativo Ki-67, Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados, Anatomía Patológica.

ABSTRACT

Artificial Intelligence has an enormous potential in human development, and it is already being applied in multiple sectors of our society, Medicine should not be an exception to this condition. The healthcare sector cannot afford to miss out on the wave of technological innovation led by these algorithm programs capable of achieving features that seemed impossible in previous years. This study aims to verify the use of one of those algorithms for the accurate histological diagnosis of Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the lower digestive tract. These tumors are classified into three grades depending on the Ki-67 Proliferative Index: <3% proliferation (G1), between 3% - 20% (G2), and >20% (G3); the small gap between the G1 and G2 group implies a significant challenge for pathologists who are using conventional methods.

The main objective of this work is validating the uPath Ki-67 algorithm in order to use it in the analysis of the Ki-67 proliferative index of Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the lower digestive tract. This analysis was conducted by studying all tumors of this type that had been examined in the last 5 years by the Pathological Anatomy Service of the Lozano Blesa University Clinical Hospital of Zaragoza. Thus, the diagnoses issued by experts in this pathology were compared with those provided by the algorithm. The results were then subjected to statistical correlation analysis (Pearson Correlation), resulting in a high statistically significant concordance (0.983) between both counting methods, thereby validating the algorithm.

Thus, a new method of counting the Ki-67 Proliferative Index for these tumors is presented. The uPath Ki-67 algorithm may help in daily practice, providing accurate diagnoses and in addition opens the door to personalized medicine with targeted treatments and fewer side effects.

Key words: Artificial Intelligence, Algorithm, Ki-67 Proliferative Index, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors, Pathological Anatomy.

LISTADO DE ANGLICISMOS

Software

Hardware

Petabytes

Feedback

LISTADO DE ABREVIATURAS

IA: Inteligencia Artificial

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

NEM: Neoplasia Endocrina Múltiple

IHQ: Inmunohistoquímica

ENE: Enolasa Neuronal Específica

OMS: Organización Mundial de la Salud

CAP: Colegio Americano de Patólogos

HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

TFG: Trabajo Fin de Grado

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

H&E: Hematoxilina-Eosina

1. INTRODUCCIÓN

La medicina se enfrenta en la actualidad a un reto mayúsculo como es el incremento imparable de cánceres diagnosticados año tras año. Esta enfermedad se presenta como una de las más destacadas causas de morbi-mortalidad de nuestros días. El número de cánceres que serían diagnosticados según la ``International Agency for Research on Cancer'' en 2020 era de 18,1 millones de nuevos casos (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma) y según sus estimaciones este número se incrementará hasta alcanzar los 28 millones en 2040. (1)

El número y la complejidad de los casos, como queda evidenciado, cada vez es mayor por lo que requiere de un abordaje multidisciplinar de esta patología desde todas las áreas de la medicina, pero también sirviéndonos de los avances tecnológicos que surgen en nuestro tiempo. De esta forma, no se puede trabajar dando la espalda a las oportunidades y herramientas que la tecnología ofrece y que pueden ayudar a mejorar el ejercicio del arte de la medicina. Una de esas herramientas es la Inteligencia Artificial (IA), que comienza a ser implementada en numerosos ámbitos de la sociedad y que como se va a intentar mostrar en este estudio de análisis comparativo puede ser de gran utilidad en los servicios de Anatomía Patológica.

1.1. INTELIGENCIA ARTIFICIAL:

1.1.1. Definición

La IA se puede definir como el área de la informática compuesta por plataformas de *software* que se centran en el desarrollo de sistemas capaces de emular ciertos aspectos de la inteligencia humana, como el aprendizaje, la resolución de problemas y la toma de decisiones, mediante el uso de algoritmos, datos y modelos matemáticos. Estos sistemas pueden interpretar información, aprender de ella y aplicar ese aprendizaje para realizar tareas específicas de manera autónoma. (2)

Arend Hintze, profesor de Biología Integrada y Ciencias de la Computación de la Universidad de Michigan, establece una clasificación con los cuatro tipos de IA que existen: (3)

- **Máquinas reactivas:** se trata del tipo de IA más básico, que no es capaz de formar recuerdos ni emplear experiencias previas para desarrollar respuestas; solo sirven para ejecutar las tareas para las que fueron creadas. Un ejemplo de este tipo de IA sería la computadora generada por IBM en la década de los 90 y que fue capaz de ganar una partida de ajedrez al gran ajedrecista profesional Garry Kasparov. (3)
- **Memoria limitada:** en este caso sí presenta una memoria transitoria que le permite adquirir información de experiencias ya pasadas, pero la máquina sigue sin poder recoger experiencias del pasado para ser empleadas en el futuro. El claro ejemplo sería el vehículo autónomo. (3)
- **Máquinas con ``Teoría de la mente``:** son máquinas más avanzadas, con capacidad suficiente como para entender creencias, emociones, necesidades; de tal forma que permiten tener una interacción que se asemeja a la que se tendría con un ser humano. Comprender los motivos detrás de nuestras acciones, nuestras intenciones y tener la capacidad de reconocer emociones es esencial para potenciar una relación constructiva entre estas máquinas y el entorno que les rodea. (3)
- **Autoconciencia:** no es más que un paso más respecto a la ``Teoría de la mente``, en el que se pretende que la IA fuera capaz de desarrollar su propia conciencia y así crear representaciones sobre sí misma. De momento, parece que todavía no se ha alcanzado

este hito, pero nos muestra la dirección que pueden tomar las investigaciones sobre esta área en un futuro. (3)

1.1.2. Historia

Los orígenes de la IA se remontan a planteamientos de la lógica y las matemáticas de épocas antiguas de los griegos y árabes. Sin embargo, la idea de obtener un razonamiento artificial que emula al del ser humano no surge hasta el siglo XIV. Las bases que permiten desarrollar estos conceptos fueron tanto la lógica matemática, que sufrió grandes avances hacia el final del siglo XIX, como el progreso e innovación en el mundo de la computación y electrónica, que permitieron la creación de los primeros computadores en 1940. De esta forma se sentaron las bases de lo que hoy conocemos como IA. (4)

Algunos de los eventos que han permitido este desarrollo han sido protagonizados por Alan Turing, considerado uno de los padres de la ciencia de la computación y precursor de la informática moderna que publicó un artículo en 1936 estableciendo el concepto de algoritmo, que sería la base de todo lo que vendría después. Asimismo, en 1943 Warren McCulloch y Walter Pitts expusieron el primer modelo matemático de neuronas artificiales, considerado el precursor en el campo de la IA, previo incluso a que se acuñara este término por primera vez. Pocos años más tarde, en 1950 Alan Turing propuso un test (Prueba de Turing) en su artículo ``*Computing Machinery and Intelligence*'' mediante el que se prueba la capacidad de una máquina para razonar de forma similar a un humano. (4,5)

Sin embargo, no fue hasta el año 1956 cuando John McCarthy, Marvin Minsky y Claude Shannon introdujeron por primera ocasión el término ``Inteligencia Artificial'' en la conferencia de la Universidad de Dartmouth. En ese mismo año se logró desarrollar el primer programa informático de IA y poco tiempo más tarde también se creó el primer robot capaz de trabajar en una línea de montaje de *General Motors* (1961). Los avances en estos años fueron muy importantes llegando incluso a que Joseph Weizenbaum, reputado científico informático de la época generara en 1964 ELIZA, germen del actual ChatGPT, que ya era capaz de comunicarse en inglés con una persona. (4)

Durante un tiempo el desarrollo y la investigación de la IA estuvo estancada como consecuencia de las limitaciones técnicas y problemas teóricos que no eran posibles resolver con las herramientas de esos años. (4,6)

En la década de los 80 científicos e investigadores dirigidos por Geoffrey Hinton, presentan y desarrollan el algoritmo de retropropagación que permitiría entrenar redes neuronales multicapa a partir de datos, abriendo un nuevo paradigma para la IA tal y como se conoce en la actualidad. Las redes neuronales en la IA son un modelo computacional evolucionado a partir de diversas aportaciones científicas. Consisten en un conjunto de unidades, llamadas neuronas artificiales, conectadas entre sí. Estas redes están inspiradas en la forma en que funcionan las neuronas en el cerebro humano, aunque la relación entre este modelo y la arquitectura biológica del cerebro todavía no esté muy definida. Las redes neuronales artificiales forman un sistema adaptable que las computadoras utilizan para aprender de sus errores y mejorar, lo que les permite resolver problemas complicados. Están compuestas por capas de nodos, que contienen una capa de entrada, una o varias capas ocultas y una capa de salida. Las neuronas artificiales se encuentran interconectadas en capas y utilizan sistemas informáticos para resolver cálculos matemáticos. Se podrían definir como un método de IA que imita el funcionamiento de las neuronas en el cerebro humano para resolver problemas complejos. (6)

Con la llegada del nuevo siglo y las inversiones de empresas tecnológicas en esta área se generan nuevas posibilidades y grandes avances que permiten superar los obstáculos técnicos a los que se enfrentaba la IA, alcanzando de esta forma el desarrollo de aplicaciones neuronales y algoritmos de aprendizaje profundo. Por una parte, los avances en *hardware* especializado han sido fundamentales para el crecimiento y la aplicación de la IA, al acelerar el rendimiento de las redes neuronales y al mismo tiempo reducir su consumo de energía, lo que ha permitido el procesamiento más eficiente de tareas. Además, el aumento de datos disponibles también ha contribuido a impulsar el desarrollo de esta nueva tecnología inteligente en diversos ámbitos. (4)

1.1.3. Actualidad: aplicaciones de la Inteligencia Artificial en la sociedad

A pesar de que los avances más impactantes o al menos más mediáticos de la IA, como el asistente virtual Chat GPT, se han alcanzado en los últimos lustros, su uso se ha ido extendiendo desde hace tiempo a todos o casi todos los sectores. De esta forma, se va a tratar de mostrar el inmenso potencial que esta ciencia proporciona y que puede permitir alcanzar cotas que hasta hace no mucho parecían imposibles en ciertas áreas de la sociedad.

Desde el campo de la empresa y la industria ya se está discutiendo la posibilidad de hallarnos ante la Cuarta Revolución Industrial, el paradigma de la Industria 4.0. La creación de fábricas inteligentes en las que la automatización y la robotización conforman la base de su funcionamiento abren la puerta a un gran abanico de posibilidades que podría modificar por completo el mercado laboral o incluso la evolución de la economía tal y como la conocemos. Un claro ejemplo que apoya esta teoría es la gran inversión que se está realizando desde las principales compañías empresariales para introducir la IA como una herramienta esencial en su forma de trabajar. La empresa Accenture, referente en el sector de la consultoría y tecnología, augura que la implementación de este nuevo instrumento pueda multiplicar por dos las tasas de crecimiento anual previstas para 2035. Asimismo, diversos estudios y artículos recientemente publicados señalan que la generalización de la IA en el sector empresarial podría proporcionar un incremento en la productividad por hora trabajada del 2 o 3 % en los siguientes años, siendo comparable al impacto que supuso en su momento la implantación de Internet. Es por ello que se calcula que las empresas que han implantado esta tecnología en su modelo de negocios se han incrementado en un 270% en los cuatro últimos años. Sus principales aplicaciones en este ámbito estarían basadas en la automatización e innovación para así mantenerse a la vanguardia de los últimos avances. De esta manera se podría introducir el mantenimiento y reparación predictivo, permitiendo adelantarse a posibles averías o incidencias que pudieran suceder y paralizaran la cadena de producción; así como la reducción de costes o mejora del rendimiento que se traduciría en más beneficios y productividad para las empresas. (7)

En cuanto al ámbito laboral, la aplicación de la IA se ha percibido en multitud de ocasiones de manera negativa al tener la idea preconcebida de que esta herramienta iba a reducir los puestos de trabajo o al menos dificultar su acceso. No es menos cierto que un ser humano no puede competir con la capacidad de una máquina que trabaja sin descanso, tiene una mayor facilidad para analizar y emplear datos de forma eficaz y además sus posibilidades de error son mínimas. De tal manera que algunos expertos comparten que estas máquinas llegan a tener un valor mayor que el propio empleado. Sin embargo, también surgen voces que contradicen estas opiniones y que prefieren tratar a la IA como una oportunidad para la creación de nuevos puestos de trabajo, más creativos y que potencien capacidades que solo los humanos podemos ofrecer. Esta corriente de pensamiento

percibe esta herramienta como un apoyo, una ayuda que permita complementar la labor humana en el ámbito laboral y así conseguir mejores resultados. (8)

La IA se ha llegado a utilizar incluso para analizar e identificar el capital humano de empresas y así crear organigramas o flujos de trabajo que mejoren la tasa de rentabilidad laboral. Asimismo, dentro de estas compañías también se han introducido programas de Big Data o realidad virtual que desde los departamentos de recursos humanos han sido empleados en los procesos de selección de personal, así como para mejorar la experiencia laboral de los trabajadores. (8,9)

Por consiguiente, parece claro que no debemos oponernos al avance tecnológico, sino adaptarnos al cambio y aliarnos con las inmensas posibilidades que nos brinda la IA para potenciar las capacidades y habilidades humanas también en el entorno laboral.

En el sector de la investigación científica se ha potenciado igualmente el uso de herramientas que trabajan con IA al ofrecer excelentes capacidades tanto en el análisis de datos, en la automatización de procesos e incluso en la predicción mediante experimentos virtuales o simulaciones. Su capacidad de procesamiento amplía el horizonte y abre nuevas perspectivas de investigación al permitir analizar datos o informaciones que sin la IA pasarían desapercibidos o no sabríamos valorar. (10)

De esta manera, se han logrado grandes avances en numerosas patologías. En el caso del Alzheimer la empresa surcoreana *Neurophet* ha desarrollado un *software* de asistencia de diagnóstico de esta enfermedad cerebral degenerativa basado en IA. El *software* SCALE PET es un instrumento que examina las resonancias magnéticas contabilizando los depósitos de β -amiloide cortical. Esta tecnología de análisis de imágenes cerebrales permite la posibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos, diagnósticos e investigaciones de nuevos tratamientos para el Alzheimer de manera más segura y eficaz. (11)

Por otro lado, la compañía *Atomwise* utiliza supercomputadoras con algoritmos para buscar tratamientos a partir de una base ingente de datos de estructuras moleculares. Así, en pocos días encontraron dos medicamentos predichos por la tecnología de la IA de la empresa que podrían reducir significativamente la infectividad del ébola; cuando un análisis de este tipo normalmente hubiera costado meses o años. (12)

1.1.4. Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en la Medicina

Numerosos avances médicos se han logrado gracias al uso de la IA desde sus inicios. Su desarrollo ha permitido mejoras en las intervenciones quirúrgicas, en la investigación de nuevos tratamientos o técnicas diagnósticas más fiables e incluso ha logrado fomentar los programas de cribado de determinadas patologías mediante el análisis de la prevalencia y mortalidad de estas enfermedades en la población. De igual forma su aplicación ha optimizado la calidad de atención del paciente, facilitando gestiones administrativas e incluso favoreciendo la accesibilidad a la asistencia sanitaria. La capacidad de esta tecnología permite llevar a cabo predicciones, detectar dependencias e incluso reconocer patrones en medio de datos heterogéneos. (13)

De la misma manera ha tenido un papel principal en el desarrollo de tratamientos más personalizados y con menores efectos secundarios gracias al aporte que suponen estas herramientas en la práctica diaria, aunque todavía queda un gran camino por recorrer en este aspecto.

El interés y compromiso de la IA en el desarrollo de la medicina queda constatado con los datos que muestra la Unión Europea que estima que se invierten en la actualidad unos cinco mil millones de euros anuales en startups destinadas a la aplicación de la IA en la medicina. (13)

En la actualidad, ya se encuentra implantada la IA en la medicina con diversas aplicaciones que favorecen y ayudan en la práctica diaria. (12)

La empresa de salud digital *Babylon Health* ha desarrollado una aplicación que se basa en la IA para facilitar las consultas médicas. Esta herramienta se encuentra configurada con acceso al historial clínico del paciente y con determinados conocimientos médicos básicos. Los pacientes registran sus síntomas a través de la aplicación, la cual realiza una verificación en una base de datos de enfermedades utilizando tecnología de reconocimiento de voz. Posteriormente, el propio *software* ofrece un plan de acción sencillo basado en esta evaluación automatizada. (12)

Cabe destacar también la aparición de instrumentos que facilitan y dirigen la ejecución de actos médicos en determinadas circunstancias como es el caso de la aplicación presentada por la compañía *Caption Health*. Esta facilita a facultativos no especialistas la realización de ecocardiografías ya que les indica la forma en que colocar el transductor y así les permite obtener imágenes representativas de forma autónoma. (12)

En el caso de las enfermedades crónicas cuyo control y seguimiento suele ser más difícil se ha diseñado por parte de la empresa emergente *Sense.ly*, a Molly, una enfermera virtual cuyo objetivo es ayudar a los pacientes en la monitorización y manejo de enfermedades crónicas en los períodos entre visitas médicas, incluyendo incluso cuidados de seguimiento personalizado. Este sistema o similares podrían ser implementados incluso en el control de los pacientes en los ensayos clínicos para cerciorar que toman la medicación o para controlar los potenciales efectos adversos que pudieran sufrir. (12)

También se están introduciendo análisis de imágenes mediante algoritmos como por parte de *Google Deep Mind*, cuyo algoritmo colabora con *Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust* para mejorar el tratamiento ocular mediante el análisis de escaneos de retina. Las imágenes son analizadas por los algoritmos de *Deep Mind*, y las traduce y puntúa según su gravedad en aproximadamente 30 segundos. Este sistema puede además detectar otras patologías como: retinopatía diabética, glaucoma y degeneración macular relacionada con la edad. (12)

De forma similar se va a tratar en este trabajo de validar un algoritmo que analice las imágenes histológicas de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados para determinar el índice proliferativo Ki-67 y así obtener un diagnóstico más preciso. Esto permitiría optar a tratamientos más dirigidos y por tanto con una menor tasa de efectos adversos y un mayor éxito terapéutico.

En esta línea se encuentran numerosas empresas y compañías sanitarias desarrollando algoritmos que permitan conocer mejor y con mayor profundidad las patologías para así promocionar una medicina más personalizada. *Oncompass Medicine* utiliza algoritmos basados en IA para correlacionar mutaciones genéticas encontradas en muestras de tumores de pacientes en ensayos clínicos en curso a nivel mundial. De esta manera, los enfermos pueden recibir tratamientos específicamente dirigidos a su tipo de tejido canceroso. Otro algoritmo que trata de colaborar en las decisiones terapéuticas fue diseñado por *IBM Watson* y consiste en analizar y combinar datos del

historial médico del paciente con la experiencia clínica y documentos de investigación para sugerir planes de tratamiento prometedores. (12)

En los servicios de Urgencias también comienzan a realizarse estudios para validar algoritmos basados en IA que predicen con precisión la necesidad de cuidados críticos de los pacientes, superando a las herramientas de triaje convencionales. En un análisis adicional, los investigadores evaluaron plataformas de triaje en línea que analizaron más de ciento cincuenta mil interacciones de pacientes mediante un asistente virtual antes de acudir a Urgencias. Los resultados revelaron una reducción en la urgencia percibida por los pacientes tras haber interactuado con dicho asistente en más de un cuarto de los casos. (12)

De este modo, queda constatado el gran impacto que la IA ya tiene en nuestras vidas. Asimismo, también se debe remarcar el prometedor futuro que podemos tener por delante de la mano de esta tecnología en todas las áreas y en concreto en la medicina donde su uso puede mejorar de manera muy notable la calidad de vida de los pacientes.

1.1.5. Retos de la Inteligencia Artificial en la Medicina

A pesar de que la IA puede perfeccionar e incrementar los servicios de salud que se proporcionan a los pacientes, no está exenta de limitaciones y desafíos que debe superar para poder ser implementada totalmente en este sector. Esta tecnología debe ser eficiente, regulada y basada en la evidencia para poder ser empleada en sanidad. Las razones por las que los requisitos en este ámbito son más estrictos es que sus acciones impactarían de lleno sobre el bienestar físico de los seres humanos y por tanto se debe ser muy cauto con todo lo que esto implica. Además, también aparecen otros problemas añadidos como son los aspectos éticos, los posibles sesgos en los algoritmos y datos empleados por la IA o las consecuencias no deseadas que pueden ocurrir en investigaciones clínicas desarrolladas por esta tecnología. Sin olvidarnos tampoco de que esta debe ser accesible y equitativa, garantizando a toda la población su acceso. (12,13)

En cuanto a su aplicación en el análisis de datos de diferentes enfermedades puede ser de gran utilidad gracias a su capacidad de examinar grandes volúmenes de información. En el caso del cáncer, con la introducción de nuevas tecnologías e investigaciones la complejidad y la cantidad de datos que se posee de cada tumor ha crecido de manera exponencial. Esta magnitud de datos corresponde a *petabytes* de información que requiere del desarrollo de aplicaciones de IA capaces de aprovechar este conocimiento e integrarlo para poder desarrollar soluciones y tratamientos de precisión y así acercarnos a una medicina más personalizada. (13)

Para una aplicación eficaz de la IA también se precisa de una alta disponibilidad de datos correctamente tratados y analizados para así entrenar a los algoritmos de estas aplicaciones tecnológicas. Definir los datos de entrenamiento realmente apropiados para esta labor constituye un trabajo esencial y un primer paso para asegurar que los modelos de IA tengan un mejor desempeño de sus funciones. Existe un peligro real que ya se ha detectado en algunas herramientas de IA y es el sesgo de los algoritmos motivado por los datos parciales que se les proporcionan a estos para que aprendan. Así pues, los datos de entrenamiento deben representar bien todas las variables relevantes para el uso previsto y así demostrar robustez a condiciones del mundo real. (12,13,14)

Por otra parte, en cuanto a los aspectos éticos, los datos sensibles de los pacientes deben estar en todo momento encriptados y protegidos para garantizar su privacidad. Se debe preservar el

anonimato de las personas y no hacer público o utilizar de manera poco ética sus datos para el entrenamiento o configuración de los algoritmos. A este respecto también es conveniente actualizar la regulación del consentimiento informado pues los pacientes deben ser conocedores en todo momento del uso que se hace de sus datos personales por parte de los distintos sistemas de IA que puedan utilizarlos en el ámbito sanitario. (12) En consecuencia, es imprescindible una legislación desde las instituciones para marcar los límites de uso de la IA y así poder regular su aplicación protegiendo los derechos fundamentales de todos sus usuarios.

Asimismo, todo profesional sanitario juega un papel imprescindible para canalizar todo el potencial de la IA y de esta manera actuar como guías en este proceso de implantación de esta tecnología en la salud. Sin embargo, para ello se debe formar a los facultativos y servirles de herramientas para su aprendizaje. En caso de no tener en cuenta esta situación contaremos con enormes innovaciones tecnológicas y muy avanzados sistemas de diagnóstico y tratamiento que no sabremos utilizar en la práctica clínica. Por otra parte, tampoco debemos olvidar el *feedback* de los usuarios de estas aplicaciones que en el caso de la salud son los pacientes. Sus testimonios y opiniones acerca de los diferentes *softwares* que se establezcan han de ser escuchada y tenidos en cuenta para un correcto desarrollo de esta tecnología. (12)

Si se pretende que la IA se implante y permita lograr todas las perspectivas de futuro que promete alcanzar en el sector sanitario hay que actuar con celeridad y determinación para superar y solucionar estos desafíos. Para ello es necesario una respuesta desde todos los sectores involucrados tanto para fomentar su desarrollo e innovación como para controlar sus potenciales riesgos.

1.1.6. Legislación de la Inteligencia Artificial en la Unión Europea

Tal y como hemos mencionado anteriormente, el desarrollo y evolución de la IA avanza a gran velocidad, pero con escasas directrices que velen por preservar la seguridad de los ciudadanos y se encarguen de vigilar que su progreso solo vaya encaminado hacia la innovación y el bien común. Para ello es esencial una legislación firme y adaptada a esta herramienta que se encuentra en continua expansión.

Desde los estados miembros de la Unión Europea se ha trabajado durante años en este aspecto alcanzando en diciembre de 2023 un preacuerdo para dar respuesta a esta necesidad y fijar así una propuesta legislativa que fuera pionera en todo el mundo. El pasado 13 de marzo de 2024 se aprobó la Resolución Legislativa del Parlamento Europeo, sobre la propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen normas armonizadas en materia de IA (Ley de IA) y se modifican determinados actos legislativos de la Unión. (15)

El talante de esta resolución en el aspecto sanitario va encaminado en todo momento a proteger la privacidad de los datos de los pacientes y preservar el interés público. Se han creado sistemas de identificación de prácticas de alto riesgo relacionadas con la salud, la seguridad o los derechos fundamentales que tratarán de proteger estos aspectos tan importantes. (15)

De esta manera se sientan las bases sobre las que construir una IA segura y de confianza tanto en el sector privado como en el público. La dificultad principal para llegar a un consenso acerca de esta regulación consiste en encontrar un equilibrio entre potenciar e impulsar el desarrollo de la IA al mismo tiempo que se garantiza el respeto de los derechos fundamentales de la ciudadanía.

1.1.7. Aplicación de la Inteligencia Artificial en Anatomía Patológica

La Anatomía Patológica es una especialidad médica que se encarga del estudio de tejidos y órganos con el fin de diagnosticar enfermedades. Asimismo, también permite valorar y determinar la extensión y el grado de progresión de estas patologías, evaluar la efectividad de los tratamientos, así como determinar causas de muerte mediante la realización de autopsias clínicas. Todo ello basándose en las alteraciones o anomalías histológicas y estructurales que detectan mediante el estudio pormenorizado de estos tejidos. Por otra parte, gracias a los avances científicos actuales también pueden evaluar y localizar potenciales moléculas diana para tratamientos al igual que valorar biomoléculas o marcadores que sirvan de factor pronóstico de la progresión o remisión de la enfermedad. Por todo ello se trata de una especialidad básica e imprescindible en la práctica médica diaria sin la que la mayoría de las especialidades no podrían llevar a cabo su labor de forma adecuada. (16)

Tal y como se ha mostrado anteriormente el interés por la IA en el ámbito de la medicina crece cada día. En el caso de la Anatomía Patológica las expectativas y la atención en la IA todavía es mayor al tratarse de una especialidad rica en imágenes y que probablemente sufrirá grandes cambios con la implantación de esta tecnología. Este fuerte interés se muestra reflejado en que ha sido la especialidad con mayor número de artículos relacionados con la investigación de la IA en los últimos años. (12,17)

La implantación de un nuevo sistema de análisis de imágenes digitales otorgará un valor añadido a esta especialidad al dotarla de herramientas para un diagnóstico precoz de enfermedades y diagnósticos más exactos y cuantitativos; así como permitir el avance hacia tratamientos más personalizados. (18)

La necesidad de una mayor precisión de los diagnósticos histopatológicos ha aumentado en los últimos tiempos como consecuencia del desarrollo de las terapias dirigidas que requieren de una evaluación más exacta de determinados biomarcadores. La fiabilidad de los diagnósticos hasta la fecha se enfrenta con los obstáculos propios de la interpretación humana al realizarse mediante la observación y estudio visual del patólogo. Su análisis puede encontrarse sesgado y depende de su capacidad técnica para definir y estudiar las áreas tumorales a investigar dentro de la muestra. Además, también puede variar la interpretación visual de patrones de distribución y el reconocimiento o cuantificación de biomarcadores entre distintos patólogos. Por consiguiente, la reproducibilidad de estos diagnósticos entre laboratorios e incluso interobservadores es escasa y por tanto poco válida en multitud de ocasiones. A pesar de ello, la evaluación visual manual cuantitativa o semicuantitativa se ha considerado adecuada durante mucho tiempo ya que en la toma de decisiones de tratamiento no se tenían en consideración estos valores. (18)

Sin embargo, la solución aparente a este desafío ya se encuentra en desarrollo e incluso se puede utilizar en la práctica clínica desde hace unos años; se trata del análisis de imágenes electrónicas. No obstante, su aplicación ha estado limitada por las dificultades para la digitalización de las muestras, los escasos *hardware* y *software* desarrollados, así como el excesivo tiempo que se debía invertir en su procesamiento y la dificultad para el almacenamiento de los datos. De esta forma, a pesar de los importantes avances en este campo pocas aplicaciones han sido implementadas en la práctica clínica diaria por lo que existe una falta de estudios que validen su uso en los entornos clínicos. (19)

Estas dificultades que han retrasado su aplicación parecen haber encontrado solución gracias a la aparición de algoritmos de análisis de imágenes digitales, así como al desarrollo de la microscopía digital. De esta forma la digitalización y análisis posterior de las muestras se han agilizado y puede favorecer el creciente interés y progreso de esta sistemática de diagnóstico e investigación. Asimismo, las plataformas y *software* que han aparecido para permitir estos estudios moleculares más detallados aumentan cada día y sus resultados a su vez también presentan una alta precisión y rendimiento diagnósticos. Los progresos más destacados y alentadores en la patología computacional derivan de metodologías de IA y aprendizaje automático. Estas técnicas crean modelos informáticos capaces de reconocer imágenes y patrones con una capacidad equiparable o incluso superior a la de los expertos patólogos. (19)

Los algoritmos de aprendizaje automático son un tipo de IA que utiliza métodos estadísticos para optimizar y desarrollar modelos para una labor determinada, y así trabajar independientemente de directrices humanas que los guiaran. En la actualidad este tipo de aprendizaje se realiza en la mayoría de las ocasiones mediante supervisión de un clínico. La base de este aprendizaje consiste en entrenar un algoritmo de IA empleando datos, en este caso imágenes histopatológicas, que ya poseen un diagnóstico emitido por un patólogo experto previamente. De esta forma, esta tecnología analiza, procesa y aprende a reconocer patrones y emitir diagnósticos a partir de las imágenes que se le han proporcionado. (19)

Por otra parte, los modelos de aprendizaje automático también engloban el aprendizaje profundo, que consiste en el desarrollo de las redes neuronales artificiales. Estas actúan de forma semejante a las redes neuronales biológicas perfeccionarían su aprendizaje de manera autónoma, es decir, sin una supervisión humana; tan solo mediante la aportación de grandes cantidades de datos que la propia inteligencia utilizaría para analizarlos y aprender de ellos. (19)

La aplicación de estas redes neuronales va más allá incluso proporcionando imágenes histológicas artificiales generadas por ellas mismas y que serían de gran utilidad en la formación de estudiantes, residentes e incluso patólogos mejorando su capacidad de análisis y diagnóstico. (20)

A continuación, se van a tratar diferentes aspectos de la práctica clínica diaria de esta especialidad en la que la IA podría optimizar sus resultados.

- ***Fase Preanalítica***

Un estudio que encuestó a 24 patólogos dirigido desde España pero que incluía a especialistas de diferentes nacionalidades concluyó por un amplio consenso la gran implicación que tendrá la IA en 2030 en los procesos preanalíticos en los laboratorios de Anatomía Patológica. Los algoritmos empleados serán de gran utilidad para mejorar el control de calidad de los servicios y así otorgarle un valor añadido a su trabajo. Estos procesos automatizados verificarán automáticamente la calidad de las preparaciones y de los cortes, las técnicas de tinción, la calibración de los dispositivos utilizados para la digitalización, la detección de posibles errores o erratas en los datos de los pacientes, así como otras tareas destinadas a garantizar la fiabilidad y precisión de los resultados en el análisis patológico. Desde la llegada de las muestras a los laboratorios están son identificadas con una numeración o código único que registran toda la información relevante asociada a esta (nombre del paciente, tipo de muestra, fecha de recogida, médico solicitante...); por lo que la IA sería de gran ayuda en esta labor tan rutinaria y repetitiva y que podría sufrir fallos humanos. (17)

Asimismo, también pueden presentar una gran utilidad en la forma de organizar los flujos de trabajo tratando de optimizar el tiempo y la eficiencia en los servicios. En algunos casos si se consigue desarrollar algoritmos que analicen correctamente las muestras recibidas esta tecnología sería capaz de sugerir o pedir directamente estudios complementarios o incluso priorizar los casos que deben ser revisados por los patólogos con urgencia por tratarse patologías infecciosas graves o neoplasias importantes.

La forma en que organizaría los flujos de trabajo permitiría dividir las cargas laborales equitativamente, así como seleccionar los casos más complejos y adjudicárselos al patólogo con más experiencia en esa área. También podría facilitar el acceso a los historiales clínicos de los pacientes y así mostrar los antecedentes más importantes relacionados con la patología que se encontrara en estudio. (17)

De esta forma, gran parte de la fase preanalítica se encontraría automatizada, lo que supondría una optimización del tiempo, así como una garantía de fiabilidad en todo el proceso.

- **Fase Analítica**

La fase analítica en los laboratorios de Anatomía Patológica no se resume en un correcto análisis y diagnóstico de la muestra a estudio. Todo el trabajo desde el procesado y tallado macroscópico, la posterior elaboración del bloque de parafina, así como las secciones histológicas y tinción de estas mediante técnicas como Hematoxilina-Eosina (H&E), IHQ o moleculares forman parte de esta etapa. Sin embargo, la IA centra sus esfuerzos en este momento en el proceso del análisis y estudio de las imágenes digitales, aunque su aportación en el resto de los procedimientos también se puede encontrar en algunos laboratorios.

Los algoritmos implicados deben ser capaces de interpretar imágenes digitales de determinados tejidos; para ello es imprescindible dotar al modelo de una gran cantidad de estas imágenes para que pueda aprender a localizar y detectar determinados patrones. La finalidad última es desarrollar una tecnología que pueden reconocer y clasificar: células, tejidos, puntos calientes e incluso estructuras microscópicas como biomarcadores o moléculas diana facilitando de esta forma el análisis de las preparaciones y optimizando su diagnóstico. (21)

En la actualidad el estudio de determinadas patologías, la mayoría oncológicas, emplean estos modelos para obtener así diagnósticos más precisos y de mayor calidad. Asimismo, estos algoritmos también son empleados en diagnósticos controvertidos en los que el conteo de determinadas biomoléculas puede determinar un grado u otro y por tanto diferentes tratamientos.

Algunas de las aplicaciones importantes de esta tecnología se encuentran en el análisis y diagnóstico en la gradación del cáncer de próstata, la evaluación de biomarcadores como Ki-67 y de receptores hormonales en el cáncer de mama o la predicción de la inestabilidad de microsatélites en el cáncer colorrectal a partir de imágenes de microscopía digital. (22)

En el caso del cáncer de mama, destaca un estudio alemán reciente (*Mindpeak Breast Ki-67 RoI* y *Mindpeak ER/PR RoI*) que consiguió validar una herramienta de asistencia de IA en el análisis del índice de proliferación de Ki-67, así como en la detección de los receptores de estrógenos y de progesterona en imágenes digitales de tejidos con este tipo de cáncer. La IA aplicada para la cuantificación de estos marcadores está basada en el modelo de aprendizaje profundo mediante redes neuronales. De esta forma, la aplicación es capaz de detectar células individuales en un tejido

teñido con técnicas de IHQ y distinguir entre células tumorales y no tumorales. La arquitectura de la red neuronal en este caso está formada por veintiún bloques de capas con ramificaciones diferentes para la detección y la clasificación celular. Así pues, a partir de una imagen del tejido, esta herramienta identifica para cada píxel si este pertenece a una célula utilizando la rama de detección celular; pero también se emplea para determinar por cada píxel de qué tipo de célula se trata (tumoral, no tumoral o fondo). Por otra parte, el propio algoritmo discierne entre las células tumorales positivas de las negativas en base a la intensidad de la tinción de 3,3'-diaminobencidina de cada una de ellas. (19)

La investigación se llevó a cabo comparando los resultados detectados por parte de diez patólogos experimentados sin ayuda de la IA con contajes obtenidos por estos mismos patólogos tiempo después empleando la herramienta de la IA en 204 muestras distintas. Finalmente, el estudio concluyó la seguridad y la fiabilidad de emplear esta aplicación de IA en el diagnóstico de cáncer de mama, al no encontrar diferencias significativas que indicaran que los resultados obtenidos por los algoritmos fueran inferiores a los propuestos por el patrón oro (*Gold Standard*), que en este caso eran los propios patólogos. (19)

Por su parte también se han empleado aplicaciones de IA para la gradación del cáncer de próstata tal y como muestra un estudio en *The Lancet Oncology* que expone un modelo entrenado con 5758 biopsias. Sus resultados fueron muy satisfactorios con una alta capacidad para clasificar lesiones benignas y lesiones malignas (Área bajo la curva: 0,99). Asimismo, también presentó una gran fiabilidad para identificar grupos de Grados 2 de Gleason o superiores superando incluso en precisión a un estándar pre establecido, así como a diez de los quince patólogos que participaron en el estudio. (22)

El proceso analítico en los laboratorios de Anatomía Patológica se encuentra en continua evolución y desarrollo gracias a las herramientas de IA que se comienzan a implementar en sus rutinas diagnósticas. Queda un largo camino para alcanzar todo el potencial que estas aplicaciones pueden ofrecernos, pero sin lugar a duda se están dando los primeros pasos para lograrlo.

- **Fase Postanalítica**

En un servicio de Anatomía Patológica los procesos de organización, preservación y recuperación de muestras e informes deben ser eficientes y fiables. De esta forma, la automatización de estas labores garantizaría su correcta ejecución y se evitarían posibles errores humanos.

Los sistemas de IA permitirían un almacenamiento tanto de la información clínica como de las muestras físicas en bases de datos que facilitarían su correcta indexación, así como una rápida y eficiente recuperación de estos en el futuro.

Esta facilidad para el análisis de grandes volúmenes de datos almacenados agilizaría la identificación de tendencias o correlaciones a lo largo del tiempo. De esta forma, se simplificarían las labores de estudio y se podrían presentar más trabajos de revisión, metaanálisis o estudios retrospectivos en general. (23)

En resumen, la IA puede ser una herramienta poderosa en la gestión de datos o muestras dentro de un servicio médico; mejorando la precisión, eficiencia y capacidad de los profesionales sanitarios para brindar una mejor atención a los pacientes.

1.2. TUMORES NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS DEL TRACTO DIGESTIVO INFERIOR:

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias poco comunes que se originan en las células del sistema neuroendocrino difuso y suelen presentarse con mayor frecuencia en los tejidos derivados del intestino embrionario. Pueden surgir en prácticamente cualquier parte del organismo como los pulmones, el apéndice, el intestino delgado, el recto, el páncreas, la vesícula biliar, los riñones, el hígado, los ovarios o los testículos entre otros; ya que estas células se dispersan durante la etapa embrionaria por todo el organismo mediante las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso. (24,25)

Algunos de estos tumores producen un exceso de hormonas, lo que puede ocasionar síntomas (tumores neuroendocrinos funcionales), mientras que otros no liberan hormonas o no lo hacen en cantidades suficientes como para provocar síntomas (tumores neuroendocrinos no funcionales). (24,25)

Aquellos localizados en el intestino delgado a menudo se relacionan con otras lesiones neoplásicas, presentándose cánceres sincrónicos o metacrónicos en cerca del 29 % de estos pacientes. Sin embargo, esta relación puede deberse en parte al descubrimiento incidental de tumores neuroendocrinos de crecimiento lento durante la estadificación o investigación de síntomas de otros cánceres. (24)



Ilustración 1: Foto macroscópica de Tumor Neuroendocrino de intestino delgado. Imagen propiedad del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB.



Ilustración 2: Foto macroscópica de Tumor Neuroendocrino de intestino delgado. Imagen propiedad del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB.

1.2.1. Epidemiología:

Estas neoplasias presentan una incidencia no excesivamente alta, alrededor de 7 casos por 100.000 habitantes según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Aunque se ha detectado un aumento en el número de casos detectados en los últimos años quizás motivado por el avance en las técnicas diagnósticas y la capacidad para la identificación de los casos. Sin embargo, su prevalencia es significativa como consecuencia de su historia natural, al crecer lentamente la mayoría de ellos y tener una larga supervivencia. De hecho, este tipo de tumores son la segunda neoplasia más prevalente del aparato digestivo tras el cáncer colorrectal. (25)

La mayor parte de los tumores neuroendocrinos surgen de manera esporádica, si bien entre el 15% y el 20% están vinculados a síndromes genéticos que aumentan la probabilidad de desarrollarlos, como: la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 y 2 (NEM1 y NEM2), el síndrome de Von Hippel-Lindau, la Neurofibromatosis tipo 1 y la Esclerosis Tuberosa. (26)

1.2.2. Histología

En cuanto a las características anatomo-patológicas de los tumores neuroendocrinos presentan células con citoplasma anfófilo y núcleos redondeados que muestran cromatina granular, adoptando un patrón conocido como "en sal y pimienta". Mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHQ), se detecta la expresión de marcadores citoplasmáticos de diferenciación neuroendocrina, entre los que destacan la cromogranina A, la sinaptofisina y el recientemente descubierto INSM1. Aunque también se utilizan otros marcadores como el CD56 y la Enolasa Neuronal Específica (ENE), estos últimos tienen una menor especificidad para la diferenciación neuroendocrina. (26)

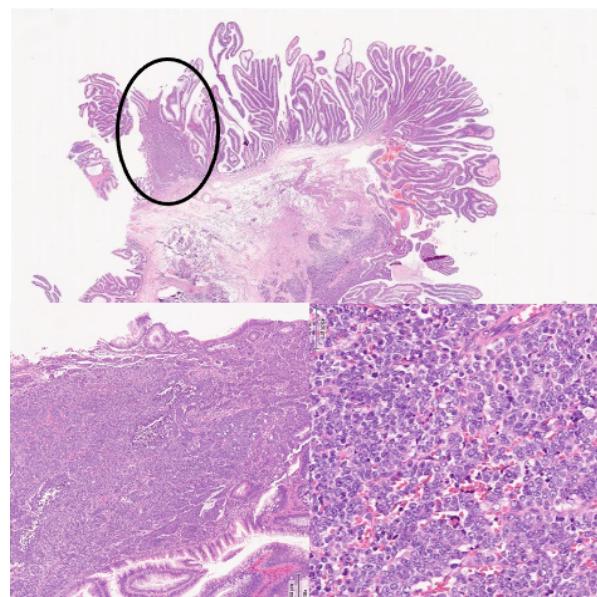


Ilustración 3: Foto compuesta donde se observa a bajo aumento la disposición submucosa de la lesión (imagen superior), la arquitectura compacta (imagen de la izquierda) y las características citológicas (imagen de la derecha). Imagen propiedad del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB.

Respecto a su índice proliferativo, se emplea el recuento de mitosis en 2 mm^2 (evaluando al menos 10 mm^2 de tumor) y el índice de proliferación celular medido con Ki-67, debiendo seleccionarse las áreas de mayor proliferación. Los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados muestran similitudes con el tejido neuroendocrino normal y pueden presentar tasas de proliferación celular variables. Por el contrario, los tumores poco diferenciados, también denominados carcinomas neuroendocrinos, muestran una menor expresión de marcadores neuroendocrinos y presentan tasas de proliferación siempre elevadas. Además, los carcinomas neuroendocrinos pueden estar asociados con neoplasias exocrinas, como el adenocarcinoma, lo cual es extremadamente poco común en los bien diferenciados. (26)

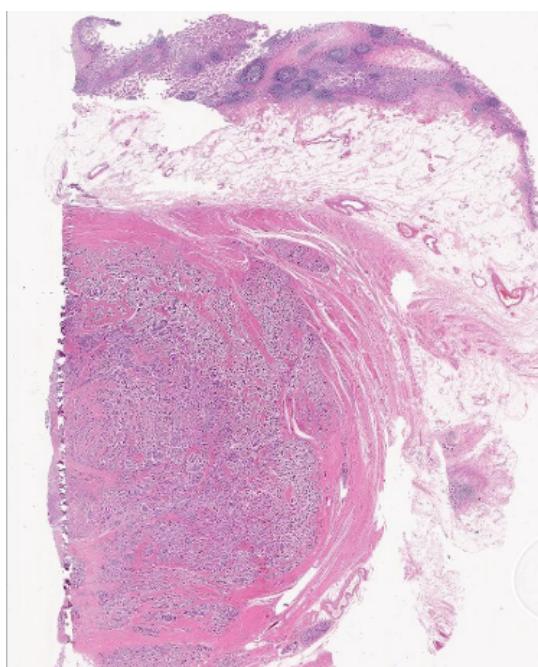


Ilustración 4: Panorámica de la lesión submucosa. Imagen propiedad del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB.

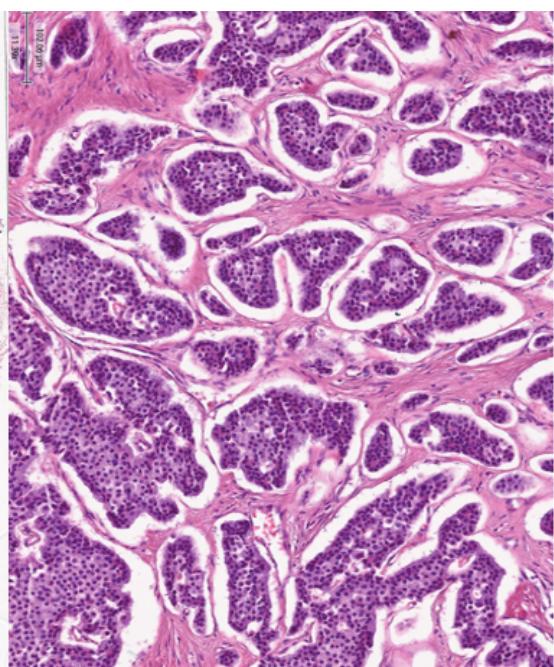


Ilustración 5: Detalle del patrón geográfico frecuente en este tipo de lesiones. Imagen propiedad del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB.

1.2.3. Clasificación

Los tumores neuroendocrinos a su vez son clasificados por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en tumores neuroendocrinos bien diferenciados y tumores neuroendocrinos poco diferenciados en base a factores como el tamaño, la funcionalidad, la ubicación y la invasión. La IHQ y las técnicas auxiliares generalmente no son necesarias para esta clasificación, sin embargo, marcadores específicos como la cromogranina A, la sinaptofisina y CD56 sí pueden confirmar la diferenciación neuroendocrina. (27)

Asimismo, encontramos el TNM de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados de Colon y Recto según las últimas actualizaciones del Colegio Americano de Patólogos (CAP), institución de referencia que marca las directrices para la elaboración de informes de Anatomía Patológica: (27)

Categoría T	Invasión
T sin asignar	No se puede determinar según la información patológica disponible
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Invasión de lámina propia o submucosa; 0-2cm
T1a	<1cm
T1b	1-2cm
T2	Invasión de muscular propia o >2cm con invasión de lámina propia o submucosa
T3	Invasión a través de la muscular propia hasta el tejido subseroso sin penetrar en serosa
T4	Invasión de peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes
Categoría N	
N no aplicable	No ganglios encontrados
N sin asignar	No se puede determinar según la información patológica disponible
N0	No hay metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales
Categoría M	
M no aplicable	No se puede determinar a partir de la muestra(s) presentada(s)
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas al hígado
M1b	Metástasis en al menos un órgano extrahepático (pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 1: TNM de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados de Colon y Recto propuesto por la CAP. (27)

Por otra parte, también según el CAP es de vital importancia la gradación histológica de las lesiones en el caso de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados gastrointestinales. Esto último por las connotaciones terapéuticas que conlleva debido a que según el grado se justifica la realización de tratamiento quimioterápico, con la consecuente prolongación de tratamiento y efectos adversos asociados. (27)

La actual clasificación hace hincapié en la determinación de la actividad de la lesión mediante el uso de la técnica IHQ para estudiar el índice proliferativo Ki-67, con la finalidad de incluirla entre estos tres rangos: <3% de proliferación (G1), entre 3% - 20% (G2) y >20% (G3), para luego clasificarla de la siguiente manera (Tabla 2). (27)

GRADO HISTOLÓGICO	Recuento Mitótico (en 2 mm ²)	Índice Proliferativo Ki-67 (%)
TNE BIEN DIFERENCIADO: G1	<2	<3
TNE BIEN DIFERENCIADO: G2	2-20	3-20
TNE BIEN DIFERENCIADO: G3	>20	>20

Tabla 2: Sistema de Gradación Histológica de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados Gastroenteropancreáticos propuesto por la CAP. (27)

Según la opinión de experimentados patólogos de distintos hospitales, la gradación con precisión del índice proliferativo Ki-67 en este tipo de lesiones es complicada, sobre todo en los rangos comprendidos entre <3% y 3-20%. Así pues, hemos considerado que el empleo de IA basada en algoritmos de diagnóstico para el índice proliferativo Ki-67 podría ofrecer diagnósticos más precisos y exactos y de esta forma mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

1.2.4. Técnicas de contejo del Índice Proliferativo Ki-67

En la actualidad se han desarrollado distintas técnicas de cuantificación del índice proliferativo Ki-67. El artículo ``*Calculation of the Ki-67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies*'' realizó un estudio comparativo de las cuatro técnicas más utilizadas y aceptadas para el contejo de Ki-67 en tumores neuroendocrinos pancreáticos: (28)

- **``Eye-balling``:** consiste en una estimación del porcentaje de células tumorales positivas para Ki-67 en una sección de la muestra, visualizando todo el tejido con un objetivo x10 sin contar individualmente cada célula. Este método parece ser el más utilizado y es respaldado por algunos como un método de conteo fiable, incluidos algunos de los autores originales de los documentos guía de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos. (28)
- **Conteo automatizado:** el índice del marcador Ki-67 se obtuvo utilizando un citómetro de imagen celular automatizado de *Dako Corporation*. El microscopio automatizado escaneó toda la muestra a una potencia de x4 aumentos. Luego, se escanearon las imágenes completas para el patrón de tinción de Ki-67 y se seleccionaron tres áreas de mayor densidad nuclear ("puntos calientes") por facultativos especializados que utilizan rutinariamente el Sistema de Imagen Celular Automatizado para análisis inmunohistoquímico cuantitativo de Ki-67 en otras patologías. La cuantificación del índice de proliferación Ki-67 se realizó mediante un barrido visual de izquierda a derecha y de arriba a abajo de estas áreas. (28)
- **Conteo ocular por microscopio:** este método consistió en el contejo de células positivas para Ki-67 en campos microscópicos de 500 o más células tumorales. Este método es similar al método de conteo diferencial manual utilizado en frotis periféricos. Despues de realizar un barrido inicial para identificar los "puntos calientes" del tumor, el microscopio se enfocó con el objetivo x20 y las células tumorales con Ki-67 positivo se contabilizaron manualmente. (28)
- **Conteo manual de imágenes capturadas/fotografiadas:** para este método, cada corte histológico del tumor se escaneó manualmente con un microscopio a un objetivo de x10

aumentos y posteriormente se seleccionó el área de mayor positividad para Ki-67 (“punto caliente”) para imprimirla. La imagen estática a color del punto caliente se capturó mediante una fotografía, se imprimió en papel blanco normal y las células tumorales (negativas y positivas para Ki-67) se visualizaron y marcaron inmediatamente, una vez contadas por tres revisores, con círculos en los núcleos tumorales oscuros positivos para Ki-67. Cada revisor seleccionó de manera independiente los puntos calientes del tumor y calculó el índice proliferativo Ki-67 en base a esto. (28)

En este estudio, el índice proliferativo Ki-67 en todos los casos fue analizado detalladamente por un patólogo experto en páncreas con especial dedicación a tumores neuroendocrinos. Este revisor contó seis puntos calientes diferentes, cada uno compuesto por un mínimo de 2000 células, y determinó el índice de proliferación Ki-67 considerado como patrón oro (*Gold Standard*) final con el que se compararon todos los otros métodos de conteo. (28)

Dicho estudio concluyó que entre las cuatro metodologías para contabilizar el índice proliferativo Ki-67 en tumores neuroendocrinos pancreáticos, el método que se encontró más preciso, reproducible y práctico es aquel en el que se realiza el conteo manual de las células tumorales positivas para Ki-67 de los “puntos calientes” del tumor en imágenes de microscopio impresas. Aunque el recuento automatizado es muy preciso y fácil de realizar, este estudio demostró que el método de recuento en imágenes impresas era más preciso, económico y además obtuvo la mayor concordancia entre observadores. Sin embargo, las principales desventajas de este sistema de conteo fueron el tiempo requerido para completar el recuento y la necesidad de un equipo especializado, que puede no estar disponible en todos los servicios. (28)

Por otra parte, este estudio no revela cómo se llevó a cabo el cálculo del índice proliferativo Ki-67 cuando se trataban de valores <3% o entre 3-20%, es decir, de cantidades donde surgen las principales complicaciones y dificultades en el conteo.

Así pues, este trabajo busca demostrar la validación de algoritmos mediante la IA que aumenten la precisión del diagnóstico, apoyando y complementando la labor del patólogo, así como optimizando la solicitud de pruebas complementarias y acelerando los tiempos de entrega de diagnóstico. En concreto se va a emplear el *software* empresarial *Roche uPath RUO versión 1.1.1*, que se trata de un sistema de análisis de patología digital que consta de algoritmos de análisis de imágenes, en concreto en este caso se emplea el algoritmo RUO uPath Ki-67 que proporciona una evaluación cuantitativa del índice proliferativo Ki-67 y que ya se encuentra validado actualmente para el estudio de neoplasias del tejido mamario.

2. JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA

En el momento actual son muchos los facultativos que comienzan a interesarse y adentrarse en el amplio abanico de posibilidades que puede proporcionar el uso de la IA una vez validada en determinados procedimientos. En cuanto a la Anatomía Patológica se presenta esta herramienta como un factible método de control de calidad de la labor de los patólogos; al poder ayudarles en su práctica diaria e incluso reducir su tiempo de trabajo. Asimismo, también se ha planteado como un recurso de formación para los residentes e incluso para los propios especialistas que les permitiría medir sus habilidades y entrenarse de manera más dinámica y atractiva. Podría ser en definitiva un asistente digital para los anatomopatólogos que facilitara o priorizara los casos de mayor relevancia o que pudieran ser punto de mayor conflicto diagnóstico para así dirigir la labor del médico especialista. Esta forma de trabajar proporcionaría una mayor eficiencia y poder disponer de más tiempo para dedicarlo a la resolución de casos complejos, a una mayor formación de los patólogos y de esta manera profesionalizar todavía más los servicios.

La finalidad última de poner en marcha este asistente digital como sería la IA es potenciar la calidad del servicio que se presta al paciente. En caso de poder validar los algoritmos empleados por parte de esta tecnología, la atención al enfermo podría mejorar notablemente por diversos motivos. Los diagnósticos basados en la determinación de biomarcadores o contajes muy pormenorizados de determinadas moléculas (como es el caso de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados) serían mucho más precisos y así los diagnósticos y tratamientos también podrían ser más dirigidos e individualizados. Se abriría de esta forma una nueva oportunidad para acercar la práctica médica hacia una medicina más personalizada, con menos efectos secundarios de los tratamientos y proporcionando mejores pronósticos a los enfermos.

La IA se ha ganado un papel muy relevante en nuestra sociedad debido a su capacidad para agilizar y facilitar numerosos aspectos de nuestra vida diaria. Una amplia mayoría de sectores ya mencionados como la industria o la seguridad se han visto beneficiados de la presencia de la IA, proporcionando de esta manera mejores resultados en sus actividades y, en definitiva, progreso. Así pues, la medicina debe subirse a la ola del crecimiento y de la evolución que en este momento de la historia es la IA.

3. HIPÓTESIS

El algoritmo asociado a la IA RUO uPath Ki-67 es capaz de realizar un conteo automático del Índice Proliferativo Ki-67 de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del Tracto Digestivo Inferior con una exactitud comparable al patólogo experto.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal del proyecto:

- Validar el sistema de análisis de imagen digital del algoritmo asociado a la IA RUO uPath Ki-67 como herramienta útil y verificada para la gradación anatomo-patológica del Índice Proliferativo Ki-67 de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados del tracto digestivo inferior, con una exactitud comparable al patólogo experto.

Objetivos secundarios:

- Seleccionar y revisar los casos de Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior del Servicio de Anatomía Patológica de Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) durante los últimos 5 años.
- Digitalizar los casos seleccionados y establecer una sistemática de escaneo adecuada.
- Aplicar el algoritmo de análisis de Ki-67 (uPath Ki-67) a los casos digitalizados.
- Valorar el grado de correlación en el conteo del Índice Proliferativo Ki-67 entre el algoritmo de IA y el patólogo.
- Usar el algoritmo RUO uPath Ki-67 para el diagnóstico de Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados que pertenezcan a los grados G1 y G2.
- Usar el algoritmo uPath-Ki-67 en futuros estudios multicéntricos al realizar un conteo objetivo y exacto del Índice Proliferativo Ki-67 en los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo descriptivo en el que se emplean los casos de Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior de los últimos cinco años analizados por el Servicio de Anatomía Patológica del HCULB. La finalidad del mismo es validar el uso del algoritmo RUO uPath Ki-67 para el conteo del índice proliferativo Ki-67 en los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados mediante un análisis comparativo de los diagnósticos de este algoritmo con los emitidos por patólogos expertos en esta patología.

5.2. ADQUISICIÓN DE CONOCIMIENTOS

En primer lugar, para poder llevar a cabo este trabajo he precisado de una preparación y estudios previos acerca tanto de la correcta identificación anatomo-patológica de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior, como del adecuado uso del programa *uPath Ki-67 Image Analysis, Breast Algorithm*. Asimismo, también he realizado una búsqueda y un análisis de la situación actual de la IA en nuestra sociedad en general, así como en la Medicina y en la Anatomía Patológica en particular.

- Formación en el servicio de Anatomía Patológica del HCULB por parte del codirector del Trabajo Fin de Grado (TFG), el Dr. Carlo Bruno Marta, especialista en Anatomía Patológica y experto en patología digestiva. Durante este período visualizamos conjuntamente diferentes casos más representativos de Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados. Este proceso se prolongó durante una semana examinando 14 casos, con alrededor de 150 cristales. En esta fase traté de comprender e identificar los patrones histológicos más representativos de estos tumores, así como las diferentes técnicas de tinción y sus marcadores más característicos, haciendo especial hincapié en el índice proliferativo Ki-67.
- Formación en el servicio de Anatomía Patológica del HCULB por parte de la responsable del Laboratorio Roche para el correcto uso del software empresarial *Roche uPath RUO versión 1.1.1*. De esta forma adquirí conocimientos básicos para el análisis de imágenes en dicho software. Además, me proporcionaron desde el *Laboratorio Roche* la guía: *uPath Ki-67 (30-9) image analysis, Breast Algorithm Guide RUO*; que analicé y estudié de forma autónoma previamente a llevar a cabo el análisis de los casos.

5.3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda actualizada tanto de las características histológicas de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados de tracto digestivo inferior como de sus últimas clasificaciones y gradaciones histológicas por parte del CAP. Por otra parte, también se han empleado artículos y publicaciones científicas recientes acerca de la IA y su influencia en la sociedad actual, para posteriormente centrarnos en el uso de esta en el análisis y procesamiento de imágenes digitales y su utilidad en la Medicina y más concretamente en la Anatomía Patológica.

De esta forma se realizó una búsqueda exhaustiva en el gestor bibliográfico de PubMed a través de los descriptores Mesh ("artificial intelligence") AND ("pathology") AND ("neuroendocrine tumors" OR "Ki-67 Index" OR "digestive tumors") AND ("imagine analysis" OR "Imagine processing" OR "computer-assited" OR "machine learning" OR "computational pathology").

De los resultados obtenidos se emplearon los artículos más interesantes y útiles para realizar este trabajo. Asimismo, también se utilizaron informaciones, datos y actualizaciones de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), la OMS o el CAP.

5.4. SELECCIÓN DE PACIENTES

En primer lugar, se filtraron todas las biopsias de tumores neuroendocrinos bien diferenciados del tracto digestivo inferior diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del HCULB en los últimos 5 años (2019-2023). Para ello se llevó a cabo una búsqueda en el Sistema de Información del Laboratorio (*Patwin-Dedalus*); obteniendo los informes de todas estas biopsias. En todo momento se preservó la privacidad de los pacientes y siempre se trabajó con códigos adjudicados a cada biopsia y no con información sensible de los enfermos, tal y como se acordó en la aprobación del estudio con el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

El número total de casos resultante fue de 45. Tras obtener los informes de las biopsias se analizaron y procesaron extrayendo el índice proliferativo Ki-67 determinado por el patólogo y anotándolo en

un libro Excel para posteriormente pedir sus cristales también mediante el sistema de información del laboratorio.

Durante el análisis de los informes se detectó que en cuatro de ellos no se detallaba el índice proliferativo Ki-67 por lo que se excluyeron del estudio. Por otra parte, también se analizaron y seleccionaron del total de los cristales aquellos que nos interesaban y que posteriormente iban a ser escaneados, es decir el portaobjetos de cada biopsia teñido con H&E y su correspondiente cristal teñido mediante IHQ para Ki-67. Asimismo, se comprobó que los cristales teñidos por IHQ para el Ki-67 tuvieran anotado el porcentaje del índice proliferativo Ki-67 y que este coincidiera con el de su informe (ya que es la forma habitual de proceder en este servicio, apuntar el porcentaje del índice proliferativo Ki-67 en el propio cristal) (Ilustración 6); en caso de no tenerlo registrado se inscribió en ese momento. Además, también se analizaron los portaobjetos para evitar que presentaran algún problema para ser escaneados, pero todos se encontraban en perfectas condiciones.

Se llevó a cabo la revisión de 1600 portaobjetos correspondientes a las 41 biopsias que conforman el tamaño muestral, de las cuales se extrajeron dos cristales de cada una; uno teñido con H&E y otro con IHQ para Ki-67. (Ilustración 6)



Ilustración 6: Portaobjetos con el Índice Proliferativo Ki-67 anotado. Total de cristales analizados en el estudio.
Imágenes propiedad del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB.

Asimismo, la Tabla 3 recoge la frecuencia de cada tipo de tejido que se ha incluido en el estudio; destacando por encima del resto las biopsias de Intestino Grueso que suponen el 63,4% de toda la muestra.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
VÁLIDO	Estómago	3	7,3
	Intestino Delgado	10	24,4
	Intestino Grueso	26	63,4
	Páncreas	1	2,4
	Recto	1	2,4
	Total	41	100,0

Tabla 3: Frecuencia de cada tipo de tejido incluido en el estudio.

5.5. DIGITALIZACIÓN DE IMÁGENES

Los 82 cristales fueron digitalizados mediante el escáner de diapositivas VENTANA DP 200, un dispositivo de imagen empleado para escanear, digitalizar, comprimir, almacenar, recuperar y visualizar imágenes histológicas digitalizadas. El escaneo de las preparaciones se realizó en formato de archivo BIF con un aumento de 20X y en un plano Z. A continuación, se creó un caso en el *software* uPath RUO donde se localizaron todas las preparaciones escaneadas. Este *software* analiza las diapositivas completas automáticamente y posteriormente permite utilizar el algoritmo Ki-67 para cada preparación.

Para el proceso de escaneo se estableció un horario y unos días a lo largo de los meses de febrero y marzo de 2024 para así evitar interrumpir el correcto desarrollo de la actividad diaria del Servicio de Anatomía Patológica de HCULB. Durante 4 días se llevó a cabo el escaneo de todos los cristales, tal y como se detalla en la tabla 4. Posteriormente tras revisar que todos se encontraran escaneados en perfectas condiciones y pudieran ser utilizados por el *software* se detectaron errores de análisis de imagen en 18 cristales, los cuales tuvieron que volver a ser escaneados.

En todo momento se realizó un correcto control de la situación de cada cristal en el propio libro Excel en el que se habían registrado todas las biopsias empleadas en este estudio. De esta forma se certificaba la fase en que se hallaba cada preparación y se podía tener un mejor control de las incidencias que ocurrían.

FECHA	VIERNES 2-2	VIERNES 9-2	VIERNES 16-2	VIERNES 1-3	VIERNES 15-3
HORA	12:00-14:00	10:00-12:00	11:00-13:00	12:00-14:00	12:00-14:00
	ESCANEOS 20 CRISTALES	ESCANEOS 20 CRISTALES	ESCANEOS 22 CRISTALES	ESCANEOS 20 CRISTALES	REPETIR ESCANEOS 18 CRISTALES

Tabla 4: Horario de escaneo.

5.6. ANÁLISIS DE IMAGEN

Para el análisis y procesado de las imágenes digitales se ha utilizado el *software* empresarial uPath RUO del Laboratorio Roche. Se trata de un *software* de patología digital que presenta algoritmos de análisis de imágenes; en este caso se ha empleado aquel que posee el algoritmo RUO uPath Ki-67, el cual proporciona una evaluación cuantitativa del índice proliferativo Ki-67 validado hasta este momento para ser usado en el diagnóstico de tejido neoplásico mamario. De esta forma, este sistema permite la evaluación cuantitativa de la expresión de la proteína Ki-67 en secciones histológicas teñidas con IHQ para este marcador.

Para ello se deben seleccionar las regiones de la muestra teñida con IHQ para Ki-67 que son de nuestro interés por presentar células tumorales. Este proceso se realiza mediante el estudio previo de la muestra teñida con H&E y detectando las zonas tumorales que presenta basándonos en sus características anatomopatológicas. A continuación, el *software* permite delimitar en la muestra teñida con IHQ esa misma región tumoral que nos interesa (Región de Interés) para poder cuantificar de esta forma el Ki-67 que presenta. El algoritmo RUO uPath Ki-67 cuenta el número total de núcleos de células tumorales de la Región de Interés y los estratifica según estén teñidos (positivos para Ki-67) o no teñidos. Posteriormente, divide el número de núcleos de células tumorales positivas para Ki-67 entre el número total de núcleos de células tumorales para generar el porcentaje de positividad

para Ki-67. De esta manera informa del porcentaje de positividad para Ki-67 para cada región de interés, así como también realiza un conteo conjunto para todas las regiones de interés seleccionadas en esa imagen histológica. En todo momento se pueden aceptar los resultados proporcionados por el algoritmo o desecharlos si no se está de acuerdo.

El algoritmo empleado utiliza IA basada en técnicas de aprendizaje profundo y análisis de imágenes para obtener así mapas de probabilidad y proporcionar un porcentaje de positividad para Ki-67 para cada muestra. El proceso por el que el algoritmo identifica y puntuá las células tumorales consiste en analizar los mapas de probabilidad generados por la red de aprendizaje profundo. La clasificación con la probabilidad más alta determina si los núcleos celulares se clasifican como tumorales positivos, tumorales negativos u otros tipos de células.

Los pasos para el análisis de imágenes son:

- Dividir la imagen en mosaicos para ser procesada por la red neuronal convolucional.
- Detectar células en toda la imagen.
- Clasificar el núcleo celular como tumor o de otros tipos.
- Clasificar el núcleo celular tumoral como positivo o negativo.
- Calcular el porcentaje de positividad para Ki-67 dividiendo el número de núcleos de células tumorales positivas para Ki-67 entre el número total de núcleos de células tumorales.

Tras completar el análisis del índice proliferativo Ki-67 se observa en las regiones de interés de la muestra distintos colores para evidenciar visualmente el resultado del conteo del Ki-67. Las células tumorales presentes en esa zona se colorean de amarillo en caso de ser positivas para Ki-67, mientras que las negativas para este marcador se aprecian en color negro. (Ilustración 7).

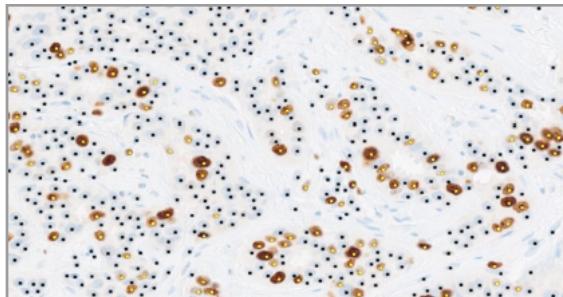


Ilustración 7: Imagen del algoritmo uPath Ki-67 que muestra las células tumorales positivas para Ki-67 de color amarillo, mientras que las negativas se observan de color negro.

Se adjunta en el Anexo I las imágenes con el proceso completo de Análisis de Imágenes.

5.7. ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de este estudio se manejó información médica sensible que incluye informes privados de Anatomía Patológica de los pacientes, así como preparaciones histológicas, por lo que precisaron previamente la aprobación en primera instancia de la dirección médica del HCULB, para posteriormente solicitar la autorización en el CEICA (C.P.-C.I. PI23/524). Dichas resoluciones de aprobación se adjuntan en el Anexo II de este trabajo.

Se declara una absoluta ausencia de conflicto de interés en relación con el estudio.

6. RESULTADOS

6.1. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS

La frecuencia de tumores según su grado histológico obtenido por los patólogos tras analizar las 41 biopsias se muestra en la Tabla 5. Un 43,9 % de estas fueron clasificadas como G1, siendo el grado con mayor número de diagnósticos, mientras que un 22% fueron G2 y un 34,1% presentaron un G3.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
VÁLIDO	G1	18	43,9
	G2	9	22,0
	G3	14	34,1
	Total	41	100,0

Tabla 5: Clasificación histológica de los tumores analizados por los patólogos.

En cuanto a los valores determinados por el algoritmo RUO uPath Ki-67 para las mismas muestras se encuentran detallados en la Tabla 6. También se obtuvieron una mayoría de tumores con grado G1, en este caso un 46,3% de la muestra, un 17,2 % se clasificaron como G2 y un 34,1 % como G3.

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
VÁLIDO	G1	19	46,3
	G2	7	17,1
	G3	15	36,6
	Total	41	100,0

Tabla 6: Clasificación histológica de los tumores analizados por el algoritmo uPath Ki-67.

6.2. CORRELACIÓN ESTADÍSTICA

		ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67 PATÓLOGO	ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67 ALGORITMO RUO uPATH KI-67
ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67 PATÓLOGO	Correlación de Pearson	1	0,943
	Sig. (bilateral)		<0,001
	N	41	41
ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67 ALGORITMO RUO uPATH KI-67	Correlación de Pearson	0,943	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	
	N	41	41

Tabla 7: Estudio estadístico comparativo del Índice Proliferativo Ki-67 obtenido por el patólogo en correlación con el obtenido por el algoritmo uPath Ki-67.

Posteriormente se trató de comparar ambos métodos de diagnóstico del índice proliferativo Ki-67, para ello se realizó un estudio estadístico mediante la Correlación de Pearson (Tabla 7). Los resultados obtenidos demostraron que existe una Correlación de Pearson de 0,943 con una $p<0,05$ ($p<0,001$). De esta forma se demuestra una fuerte correlación estadísticamente significativa entre el método de contejo manual del índice proliferativo Ki-67 por parte del patólogo (patrón oro-Gold standard) y el Algoritmo RUO uPath Ki-67.

Por otra parte, tras analizar la concordancia entre ambos métodos de conteo del índice proliferativo Ki-67 de manera global se decidió estudiar la concordancia para los grados G1 y G2. Tal y como se ha comentado previamente, la clasificación histológica de estos tumores neuroendocrinos depende de su índice proliferativo Ki-67, siendo G1 aquellos que presenten un índice proliferativo Ki-67<3%, G2 entre 3-20% y G3 > 20%. Así pues, se observa el estrecho margen entre G1 y G2 lo que dificulta notablemente su clasificación. De esta manera se creyó conveniente estudiar el grado de correlación entre ambos métodos de conteo para los grados G1 y G2.

En la Tabla 8 se detallan las diferencias obtenidas entre el conteo del índice proliferativo Ki-67 mediante el algoritmo RUO uPath Ki-67 y el patólogo para los grados G1 y G2.

		ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67 ALGORITMO RUO uPATH KI-67		
ÍNDICE PROLIFERATIVO KI-67 PATÓLOGO	G1	G2	Total	
	14	3	17	
	5	4	9	
Total	19	7	26	

Tabla 8: Diferencias obtenidas entre el conteo del Índice Proliferativo Ki-67 mediante el algoritmo uPath Ki-67 y el patólogo para los grados G1 y G2.

Se determinó el Coeficiente Kappa para estimar el grado de concordancia entre los dos métodos diagnósticos para G1 y G2 y se obtuvo un valor Kappa 0,283 indicando un grado de concordancia débil. (Tabla 9)

Coeficiente Kappa:	0.283
Intervalo de confianza Kappa (0):	(-0.095, 0.661)
Intervalo de confianza Kappa (1):	(0.047, 0.518)
Proporción de conformidad observada:	69.2%
Proporción de conformidad esperada:	57.1%
Proporción de conformidad observada menos el azar:	12.1%
Máxima conformidad no debida al azar:	42.9%

Tabla 9: Estudio estadístico para determinar el grado de concordancia entre los dos métodos diagnósticos para G1 y G2.

7. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mediante el Algoritmo RUO uPath Ki-67 presentan una gran concordancia con los índices proliferativos Ki-67 determinados por los patólogos. En concreto muestran una correlación de Pearson estadísticamente significativa de 0,983, es decir, una fuerte asociación casi perfectamente lineal de ambos métodos para el conteo del índice proliferativo Ki-67. De esta forma se validaría el método de conteo del índice proliferativo Ki-67 para los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del Tracto Digestivo Inferior mediante dicho algoritmo. La validación del Algoritmo RUO uPath Ki-67 supone contar con una herramienta de gran ayuda en la labor del patólogo para determinar el índice proliferativo Ki-67 de estos tumores y así obtener resultados más precisos.

El correcto diagnóstico y posterior clasificación en los diferentes grados histológicos de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior presentan una importante implicación en el tratamiento y pronóstico de estos pacientes. En la actualidad el CAP clasifica estos tumores en dependencia de su recuento mitótico, así como del índice de proliferación Ki-67 que estos presentan. Así pues, el índice proliferativo Ki-67 determina el grado histológico en G1 (<3%), G2 (3-20%) y G3 (>20%). De esta forma, se aprecia la relevancia de un diagnóstico preciso y por lo tanto de encontrar un método de conteo fiable, exacto y reproducible. (27)

En la actualidad existen diferentes métodos de conteo como el “Eye-balling”, el conteo automatizado, el conteo ocular por microscopio o el conteo manual de imágenes, tal y como se ha comentado previamente en este trabajo. Diversos estudios concluyen que la técnica mejor y más reproducible es el conteo manual de células tumorales positivas para el índice proliferativo Ki-67 a partir de imágenes de microscopio impresas. Sin embargo, supone un trabajo muy laborioso y poco eficiente para la práctica diaria. (28)

En el caso del Servicio de Anatomía Patológica del HCULB se realiza esta labor mediante un conteo ocular por el microscopio de las biopsias teñidas con IHQ para Ki-67. Consiste en determinar mediante el microscopio una zona de la muestra con mayor carga tumoral y contabilizar las células tumorales positivas para Ki-67 de forma manual. Se trata del método más extendido entre los servicios de Anatomía Patológica, aunque no se encuentra exento de potenciales problemas. Entre ellos destaca la dificultad para valorar los tejidos con bajo índice proliferativo Ki-67 pues existe un estrecho margen entre los que se consideran G1 (<3%) y G2 (3-20%) y por tanto puede haber una alta variabilidad interobservador en estos diagnósticos. A pesar de ello se sigue utilizando dicha técnica que no implica ningún análisis de imágenes digital pues es la forma en que se encuentran más cómodos la mayoría de los patólogos y que menos dificulta su flujo de trabajo en la actualidad. Sin embargo, la alta correlación global demostrada en este trabajo entre las mediciones de los expertos patólogos mediante su método habitual y las realizadas por el Algoritmo RUO uPath Ki-67 abren un nuevo campo y mejores perspectivas de mejorar y precisar los diagnósticos de dichos tumores que se encuentran en la barrera entre G1 y G2.

De este modo, también se calculó el Coeficiente Kappa para determinar el grado de correlación entre el diagnóstico realizado por el patólogo y el obtenido por parte del algoritmo únicamente para los tumores G1 y G2. El resultado de 0,283 muestra un grado de concordancia débil entre ambos métodos en estos casos. Por tanto, podemos confirmar la gran dificultad de los patólogos de realizar un conteo preciso cuando se tratan de índices tan bajos. Así pues, parece indicado aconsejar el uso de este algoritmo al menos en los tumores que presenten índices proliferativos Ki-67 que pudieran

encontrarse en la barrera entre G1 y G2. La fiabilidad que proporciona en estos casos el algoritmo RUO uPath Ki-67 queda demostrada por su preciso método de contabilizar las células tumorales positivas para Ki-67. En estos tumores con baja gradación histológica el patólogo selecciona la región de interés y posteriormente el *software* cuantifica una a una las células tumorales presentes. Además, diferencia aquellas que son positivas para Ki-67 de las que no lo son, proporcionando el cociente exacto del índice proliferativo Ki-67 de esa muestra. De esta manera, se elimina todo posible error humano en el conteo pormenorizado de las células. Asimismo, se proporciona al patólogo una herramienta en la que apoyarse cuando se presenten dudas en estos casos tan conflictivos en los que habitualmente no existe una concordancia ni siquiera entre los propios especialistas.

Aunque lo ideal pudiera ser implementar esta nueva técnica de conteo del índice proliferativo Ki-67 para todos los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados, se entiende que su aplicación en aquellos que son claramente G3 podría no resultar del todo útil. Al presentar recuentos de índice proliferativo Ki-67 tan altos los tumores de este grado histológico la mayoría de los patólogos coinciden en la poca rentabilidad que supondría analizar estas muestras mediante el algoritmo. Sin embargo, si se precisara su uso para estudios multicéntricos o para cualquier otra finalidad también podría utilizarse en aquellos con grado G3, pues el algoritmo también se encuentra validado para estos casos.

Por otro lado, durante el proceso de validación de este algoritmo se ha encontrado algún inconveniente y posibles aspectos de mejora que podrían ser incluidos en futuras actualizaciones de este *software*. Se ha determinado la incapacidad por parte del algoritmo para la correcta discriminación de determinadas células. El *software* detecta a todas las células positivas para la técnica IHQ, que incluye células tumorales y celularidad inflamatoria, por esto último es necesaria la intervención de un patólogo experimentado para que determine las zonas que comprenden el tumor y posteriormente se analicen dichas áreas mediante el algoritmo. En estos casos se trató de delimitar con un mayor detenimiento las células tumorales del resto de células presentes a analizar. Sin embargo, en ocasiones esto podría explicar alguna pequeña variación observada entre el patólogo y el algoritmo, que, aunque no tendría relevancia clínica, sí debe ser tenida en cuenta.

Así pues, es evidente que esta herramienta en ningún caso va a sustituir la labor del patólogo, al menos por el momento, pues su colaboración es imprescindible para delimitar las zonas que debe analizar el algoritmo. Sin embargo, sí que va a proporcionar a estos especialistas diagnósticos más precisos y en un menor tiempo. De esta forma, también supondría una gran ayuda en los servicios de Anatomía Patológica, que cada día tienen que hacer frente a mayores cargas de trabajo.

Asimismo, a lo largo de la realización de este trabajo también se ha evidenciado la necesidad de formar a los profesionales en este nuevo campo de análisis de imágenes digitales. Además de validar estos algoritmos se deben proporcionar las herramientas suficientes para que los patólogos incluyan estos métodos de diagnóstico en su cartera de servicios y así dotar de valor añadido su labor.

Este estudio cuenta con las limitaciones propias de presentar una muestra pequeña ($n=42$), no obstante, se tratan de todos los casos de tumores neuroendocrinos bien diferenciados del tracto digestivo inferior recibidos por el Servicio de Anatomía Patológica del HCULB en los últimos 5 años. Esta baja incidencia demuestra la dificultad para elaborar trabajos o investigaciones de estos tumores.

A pesar de los aspectos todavía a mejorar, las posibilidades y ventajas que brinda el algoritmo RUO uPath Ki-67 son relevantes. El conteo realizado por este *software* es totalmente reproducible y permite obtener resultados semejantes independientemente del patólogo que lo utilice. Por otro lado, agilizaría y perfeccionaría los procesos de diagnóstico al suponer una gran ayuda para los profesionales. Además de facilitar la labor clínica también permite su utilización en estudios multicéntricos al proporcionar unos resultados objetivos y libres del posible sesgo interobservador. De esta forma se podría fomentar la investigación de este tipo de tumores al poder brindar diagnósticos más precisos que permitieran desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico o posibles dianas de tratamiento mejorando así su pronóstico y evolucionando hacia una medicina más personalizada.

Aunque todavía existe un amplio margen de mejora en el desarrollo de estas tecnologías cada vez son más los estudios que tratan de validarlas para implementarlas en la práctica médica diaria de muchas especialidades. En este caso a pesar de las limitaciones propias de este trabajo se han obtenido resultados muy prometedores que pretenden servir de apoyo en futuros estudios.

8. CONCLUSIONES

- Se ha validado el algoritmo RUO uPath Ki-67 como herramienta útil para la gradación anatomo-patológica del Índice Proliferativo Ki-67 de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior.
- El empleo de este algoritmo supone una herramienta de apoyo diagnóstico para los patólogos al agilizar y perfeccionar los procesos de diagnóstico de este tipo de tumores.
- El estudio muestra resultados más exactos para el Índice Proliferativo Ki-67 obtenidos mediante el algoritmo RUO uPath Ki-67 en los tumores G1 y G2 que los propuestos por los patólogos. De esta forma se recomienda el empleo de este algoritmo especialmente en los casos donde existe una mayor dificultad diagnóstica admitida por los patólogos entrenados en esta patología al tratarse de márgenes muy estrechos entre los tumores G1 (Índice Proliferativo Ki-67: < 3%) y los tumores G2 (Índice Proliferativo Ki-67: 3-20%).
- El conteo exacto y objetivo del Índice Proliferativo Ki-67 de los Tumores Neuroendocrinos Bien Diferenciados del tracto digestivo inferior mediante el algoritmo RUO uPath Ki-67 permite su aplicación en estudios multicéntricos, al evitar posibles sesgos de conteo entre patólogos.
- El empleo de la IA en la Medicina y más concretamente en la Anatomía Patológica permite avanzar y ofrecer diagnósticos y tratamientos más precisos, así como mejores pronósticos. De esta manera la IA debe ser tratada como una herramienta extremadamente útil y válida para el desarrollo de una medicina personalizada.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España; 2023.
- 2- Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Estrategia española de I+D+I en Inteligencia Artificial. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; 2019. Disponible en: <http://www.ciencia.gob.es/>
- 3- Hintze A. Understanding the four types of AI, from reactive robots to self-aware beings. *The Conversation* [Internet]. 14 de noviembre de 2016 [citado el 29 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://theconversation.com/understanding-the-four-types-of-ai-from-reactive-robots-to-self-aware-beings-67616>
- 4- Abeliuk A, Gutiérrez C. Historia y evolución de la inteligencia artificial. *Revista Bits de Ciencia* [Internet]. 2021;21(2021):14–21. Disponible en: <https://revistasdex.uchile.cl/index.php/bits/article/view/2767/2700>
- 5- Kaplan A. *Artificial intelligence, business and civilization: Our fate made in machines*. Londres, Inglaterra: Routledge; 2023.
- 6- Pino VLE, Rico-Carrillo AE, Hernández-Arango A. Del ábaco a las redes neuronales o la breve historia de la IA en salud. *Med.* [Internet]. 18 de enero de 2022 [citado el 29 de diciembre de 2023];43(4):514-26. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1641>
- 7- El crecimiento económico ES. Impacto de la Inteligencia Artificial en la economía española [Internet]. Afi.es. [citado el 3 de enero de 2024]. Disponible en: https://media.afi.es/webcorporativa/2023/05/Impacto_IA_economia.pdf
- 8- Remeseiro SP. *Inteligencia Artificial: un estudio de su impacto en la sociedad* [Internet]. [TRABAJO FIN DE GRADO-GRADO EN SOCIOLOGÍA]: UNIVERSIDAD DA CORUÑA; 2020. Disponible en: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/28479/PardinasRemeseiro_Sofia_TFG_2020.pdf?sequence=3
- 9- Pedraza Caro JD. *La Inteligencia Artificial en la sociedad: explorando su impacto actual y los desafíos futuros* [Internet]. [Lenguajes y Sistemas Informáticos e Ingeniería del Software]: E.T.S. de Ingenieros Informáticos (UPM); 2023. Disponible en: <https://oa.upm.es/75068/>
- 10- Suazo Galdames I. *Inteligencia Artificial en investigación científica*. *SciComm rep.* [Internet]. 24 de marzo de 2023 [citado el 4 de enero de 2024];3(1):1-3. Disponible en: <https://revistas.uautonoma.cl/index.php/scr/article/view/2149>
- 11- Equipo editorial de MedImaging. Nueva tecnología analiza cuantitativamente biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer mediante imágenes de RM y PET. *MedImaging* [Internet]. el 27 de julio de 2023. Disponible en: <https://www.medimaging.es/rm/articles/294798083/nueva-tecnologia-analiza-cuantitativamente-biomarcadores-de-la-enfermedad-de-alzheimer-mediante-imagenes-de-rm-y-pet.html>
- 12- Meskó B, Görög M. A short guide for medical professionals in the era of artificial intelligence. *NPJ Digit Med.* 2020 Sep 24;3:126. doi: 10.1038/s41746-020-00333-z.
- 13- Del Giudice M, Peirone S, Perrone S, Priante F, Varese F, Tirtei E, Fagioli F, Cereda M. *Artificial Intelligence in Bulk and Single-Cell RNA-Sequencing Data to Foster Precision Oncology*. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27;22(9):4563. doi: 10.3390/ijms22094563.
- 14- Müller H, Holzinger A, Plass M, Brčic L, Stumptner C, Zatloukal K. *Explainability and causability for artificial intelligence-supported medical image analysis in the context of the European In Vitro Diagnostic Regulation*. *N Biotechnol.* 2022 Sep 25;70:67-72. doi: 10.1016/j.nbt.2022.05.002.

- 15- Parlamento Europeo. *Reglamento de Inteligencia Artificial: Resolución legislativa, P9_TA (2024)0138.* Resolución legislativa del Parlamento Europeo, de 13 de marzo de 2024, sobre la propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo por el que se establecen normas armonizadas en materia de Inteligencia Artificial(Ley de Inteligencia Artificial) y se modifican determinados actos legislativos de la Unión (COM(2021)0206 – C9-0146/2021 – 2021/0106(COD)).
- 16- Oviedo Ramirez M, Ortiz Ruiz E, Monzones C. ANATOMÍA PATOLÓGICA: LA GRAN DESCONOCIDA DE LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS. *Enfermería Global* [Internet]. 2008;7(2):1-13. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo oa?id=365834749026>
- 17- Berbís MA, McClintock DS, Bychkov A, Van der Laak J, Pantanowitz L, Lennerz JK, Cheng JY, Delahunt B, Egevad L, Eloy C, Farris AB 3rd, Fraggetta F, García Del Moral R, Hartman DJ, Herrmann MD, Hollemans E, Iczkowski KA, Karsan A, Kriegsmann M, Salama ME, Sinard JH, Tuthill JM, Williams B, Casado-Sánchez C, Sánchez-Turrión V, Luna A, Aneiros-Fernández J, Shen J. *Computational pathology in 2030: a Delphi study forecasting the role of AI in pathology within the next decade.* EBioMedicine. 2023 Feb;88:104427. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104427.
- 18- Acs B, Rantalainen M, Hartman J. *Artificial intelligence as the next step towards precision pathology.* J Intern Med. 2020 Jul;288(1):62-81. doi: 10.1111/jiom.13030.
- 19- Abele N, Tiemann K, Krech T, Wellmann A, Schaaf C, Länger F, Peters A, Donner A, Keil F, Daifalla K, Mackens M, Mamilos A, Minin E, Krümmelbein M, Krause L, Stark M, Zapf A, Päpper M, Hartmann A, Lang T. *Noninferiority of Artificial Intelligence-Assisted Analysis of Ki-67 and Estrogen/Progesterone Receptor in Breast Cancer Routine Diagnostics.* Mod Pathol. 2023 Mar;36(3):100033. doi: 10.1016/j.modpat.2022.100033.
- 20- Martín AFC. *Impacto de la patología computacional en Patología.* Revista Española de Patología. 2024;57(2):75–76. doi: 10.1016/J.PATOL.2024.03.001.
- 21- Tresserra F. *Aseguramiento de la calidad en el laboratorio de Anatomía Patológica.* Rev Senol Patol Mamar [Internet]. 2015;28(3):93–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2015.05.001>
- 22- Vigdorovits A, Köteles MM, Olteanu GE, Pop O. *Breaking Barriers: AI's Influence on Pathology and Oncology in Resource-Scarce Medical Systems.* Cancers (Basel). 2023 Dec 2;15(23):5692. doi: 10.3390/cancers15235692.
- 23- Lanzagorta-Ortega Dioselina, Carrillo-Pérez Diego L., Carrillo-Esper Raúl. *IA en medicina: presente y futuro.* Gac. Méd. Méx. 2022;158(Suppl 1):17-21. doi: 10.24875/gmm.m22000688.
- 24- PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version.* 2023 Mar 15. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).
- 25- Capdevila J, Jaume H. *Tumores neuroendocrinos.* Sociedad Española De Oncología [Internet]. 11 de 2022. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino>
- 26- Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B, Peña J, Valenzuela Y, Guarda FJ, Nilo F, Bello F, Orellana P, Vicentini D, Quintana JC, Torres PJ, Leal JL, Garrido M. *Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal [Update on neuroendocrine tumors].* Rev Med Chil. 2021 Jun;149(6):888-898. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872021000600888.
- 27- WHO Classification of Tumors Editorial Board. *Digestive system tumors.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
- 28- Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, Balci S, Gucer H, Jang KT, Tajiri T, Basturk O, Kong SY, Goodman M, Akkas G, Adsay V. *Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies.* Mod Pathol. 2015 May;28(5):686-94. doi: 10.1038/modpathol.2014.156.